

Metabolomics – tættere på klinikken?

LEDER

Lars Ove Dragsted

Ugeskr læger

2014;176:V65256

I dette nummer af Ugeskrift for Læger sætter *Stage et al* fokus på *metabolomics* som en ny teknologi med et potentiale til at forbedre lægemiddelterapien [1]. Metabolomet eller den metaboliske profil repræsenterer det samlede mønster af metabolitter i organismens forskellige miljøer. Teknikken kan bruges på alle prøvetyper og kræver meget lidt materiale. Metabolomet er det seneste skud på stammen efter genomet, epigenomet, transkriptomet og proteomet. Med *genomics* og *transcriptomics* kan man måle alle gener og genudtryk, mens de øvrige teknikker endnu kun dækker en andel af helheden. Metabolomet er meget dynamisk, det er en fænotypisk profil, og det kommer derfor meget tæt på den enkelte patients tilstand. Enhver sygdom repræsenterer en ændret fænotype, men kun en lille brøkdel kan forklares med genotypen. *Metabolomics* har allerede leveret nye risikomarkører inden for flere sygdomme [2, 3], og for hjerte-kar-sygdom er et eksempel trimethylaminoxid, der synes at give betydelig risikoforøgelse for store befolkningsgrupper [4]; et tilsvarende eksempel kendes ikke endnu fra genomforskningen. Metabolomet har derfor helt uomtvisteligt et meget stort translatorisk potentiale og kan levere nyt inden for diagnostik, prognose og monitorering af sygdomsbehandling.

Metabolomet vil også bidrage væsentligt til forståelsen af interindividuelle forskelle i f.eks. bivirkninger eller behov for særlig ernæring. Dette er tydeliggjort i flere undersøgelser, der viser, hvordan det enkelte menneskes metabolom er relativt stabilt, men adskiller sig fra de fleste andres. Der synes således at eksistere en række »metabo-typer«, der dog ikke fuldt ud er karakteriseret endnu [5]. Da metabolomet påvirkes af mange indre og ydre faktorer, forestår der et betydeligt udredningsarbejde for at beskrive den normale variation. Spørgsmålet er dog, om det »normale« metabolom findes på populationsniveau, eller om der findes mange forskellige, der alle er normale? Der findes ofte mange metaboliske veje for samme metabolit. Det betyder, at individer kan have forskellige metaboliske strategier til at nå samme mål. Hver af disse strategier kan være fordelagtig eller ufordelagtig, afhængigt af omstændighederne. Virkninger og bivirkninger optræder altså som en vekselvirkning mellem individuelle metaboliske strategier og et lægemiddel. Denne vekselvirkning er muligvis ikke forudsigelig uden den udfordring af systemet, som terapien indebærer, og belastningstest er derfor meget egnede sammen med *metabolomics* til at beskrive den

enkeltes respons og dermed til at vurdere, hvad der vil være en adækvat behandling.

Metabolomics udfordrer på flere områder traditionel tænkning inden for sundhed og videnskab. Der anvendes helt overvejende multivariat statistik, og de forklarende metabolitmønstre er komplekse. De kan meget vel omfatte 10-20 metabolitter eller flere, fordi det er balancen mellem flere metaboliske veje, der beskrives. Den mest centrale metabolit kan måske ikke engang måles, fordi man ikke kan måle alt med metoden. Der ligger altså en efterfølgende fortolkning og udvikling, inden en sådan biomarkør kan anvendes i klinikken. Data kan udmærket kombineres med andre patientinformationer eller måleresultater, så mønstret omfatter et større helhedsbillede.

I sin åbne analytiske form egner teknikken sig primært til at generere hypoteser. Den kan måske bringe et paradigmeskift, hvor den eksplorative forskning og undersøgelsesmetodik ses som en vigtig forudsætning, inden man begynder at teste hypoteser. I en målrettet form er *metabolomics* en multianalyse, der vil åbne for et skred af nye metoder, »intelligente« apparater, nye biobanker etc. Fra første henvisning til behandling og patientpleje står vi sandsynligvis med en teknologi, der kommer til at ændre hverdagen i meget høj grad. *Stage et al's* artikel her i bladet er derfor en god indgang til nogle af de områder, hvor metabolisk profilering i en ikke så fjern fremtid kommer til at ændre lægens muligheder og arbejdsmetoder i klinikken.

LITTERATUR

1. Stage C, Jürgens G, Dalhoff KP et al. Metabolomics kan potentielt forbedre lægemiddelterapien. Ugeskr Læger 2014;176:V02130127.
2. Wang TJ, Larson MG, Vasani RS et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. Nat Med 2011;17:448-53.
3. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature 2011;472:57-63.
4. Koeth RA, Wang Z, Levison BS et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med 2013;19:576-85.
5. O'Sullivan A, Gibney MJ, Connor AO et al. Biochemical and metabolomic phenotyping in the identification of a vitamin D responsive metabolite for markers of the metabolic syndrome. Mol Nutr Food Res 2011;55:679-90.

KORRESPONDANCE:

Lars Ove Dragsted,
Institut for Idræt og Ernæring,
Københavns Universitet,
Rolighedsvej 30,
1958 Frederiksberg C.
E-mail: ldra@life.ku.dk

INTERESSEKONFLIKTER:

ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på Ugeskriftet.dk